



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

فرمولاسیون، شناسایی و بررسی خواص فیزیکوشیمیایی
نانوذرات دی‌هیدروکسی استون به منظور استفاده در برنزه‌کننده‌های
مصنوعی

توسط:

آیدا سینایی

اساتید راهنما:

دکتر پیام خزائی

دکتر مهدی رنجبر



**Kerman University of Medical Science
Faculty of Pharmacy**

Pharm. D Thesis

Title:

Formulation, characterization and investigation of physicochemical properties of dihydroxytene nano particles for use in artificial tanning

By

Aida Sinaee

Supervisors:

Dr. Payam Khazaeli

Dr. Mehdi Ranjbar



دانشگاه علوم پزشکی کرمان

دانشکده داروسازی

اظهارنامه

اینجانب: دکتر/سرکار خانم دکتر/جناب آقای دکتر/پایان نام با شماره دانشجویی: ۹۳۱۳۳۱۵۸۱ متعهد می‌شوم

موارد مذکور در این پایان‌نامه تحت عنوان: فرمولاسیون شش‌سایه و بررسی خواص فیزیولوژیکی نانوذرات بی‌حیدرولیک استوانه‌ای منظم استخوانی در سیرتینولامیدهای مصنوعی

به راهنمایی: سرکار خانم دکتر/جناب آقای دکتر/پایان نام حاصل فعالیت‌های پژوهشی خود بوده و زیر نظر استادان (راهنما، همکار و مشاور) تهیه شده است و مسئولیت صحت داده‌ها و اطلاعات گزارش شده در این پایان‌نامه را به عهده می‌گیرم. کلیه مطالبی که از منابع دیگر در این پایان‌نامه مورد استفاده قرار گرفته، با ذکر مرجع مشخص شده است.

تمامی حقوق مادی و معنوی این پایان‌نامه (شامل فرمول‌ها، توابع کتابخانه‌ای، نرم‌افزارها، سخت‌افزارها و مواردی که قابلیت ثبت اختراع دارد) متعلق به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان بوده و هرگونه استفاده تنها با کسب اجازه ممکن خواهد بود. همچنین کلیه حقوق مربوط به چاپ، تکثیر، نسخه برداری، ترجمه، اقتباس و نظائر آن در محیط‌های مختلف اعم از الکترونیکی، مجازی یا فیزیکی برای دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان محفوظ می‌باشد. استناد به مطالب و نتایج این پایان‌نامه در صورتی که به نحو مناسبی ارجاع داده شود، بلامانع است.

بدینوسیله تایید می‌گردد که نظرات داوران در جلسه دفاع طبق صلاحدید استاد راهنمای اول در متن پایان‌نامه اعمال گردیده است.

نام دانشجو:

دکتر/سرکار خانم دکتر/جناب آقای دکتر/پایان نام

تاریخ و امضاء:

۹۴/۱۲/۱۷

نام استاد راهنمای اول:

دکتر/سرکار خانم دکتر/جناب آقای دکتر/پایان نام

تاریخ و امضاء:

۱۳/۱۷

خلاصه

مقدمه: ملانوما سومین سرطان شایع میان نوجوانان و جوانان است که علت اصلی آن قرارگرفتن در برابر اشعه UV است. از زمانی که نوجوانان و جوانان به برنزه کردن روی آورده‌اند میزان ابتلا به ملانوما افزایش یافته است. برای دستیابی به پوستی برنزه بدون قرارگرفتن در معرض آفتاب فرمولاسیون‌هایی در دسترس قرار گرفته‌اند که حاوی دی‌هیدروکسی استون هستند. صنعت آرایشی - بهداشتی یکی از قوی‌ترین زمینه‌های کاربرد نانوفناوری است. می‌توان با استفاده از نانوفناوری کیفیت فرمولاسیون این محصولات را ارتقا داد و برخی از خصوصیات کاربردی آن‌ها بهبود بخشید. در این تحقیق نانوساختارهای پلیمری حاوی دی‌هیدروکسی استون به‌منظور بررسی امکان استفاده در برنزه‌کننده‌های مصنوعی ساخته شد و خصوصیات فیزیکوشیمیایی آن مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: آنالیز دی‌هیدروکسی استون با روش اسپکتروفتومتری انجام و اعتبار آن بررسی شد. پس از توزین مقادیر مناسب و تهیه محلول‌هایی از پلی‌لاکتیک‌اسید و پلی‌اتیلن‌گلایکول و سپس ترکیب این دو محلول و انجام رفلاکس، دی‌هیدروکسی استون به محلول حاصل افزوده شد سپس با استفاده از مایکروویو نانوذرات پلیمری پلی‌لاکتیک‌اسید/پلی‌اتیلن‌گلایکول حاوی دی‌هیدروکسی استون تهیه شد. فرمولاسیون نهایی از نظر توزیع اندازه ذره‌ای، خصوصیات ظاهری و پایداری مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: تصویر میکروسکوپ الکترونی نشان‌دهنده تشکیل نانوذرات پلیمری می‌باشد. نتایج نشان می‌دهند که توزیع اندازه ذره‌ای نانوذرات در محدوده ۱۷۱-۱۰۲ نانومتر است. نتایج حاصل از بررسی پایداری دارو در ۳ محیط اتاق، یخچال (۴ درجه سانتی‌گراد) و آون (۴۵ درجه سانتی‌گراد) پس از ۱

ماه نشان‌دهنده تغییرات قابل‌ملاحظه‌ای در شکل و اندازه ذرات نبود. درصد داروی باقیمانده در

فرمولاسیون پس از گذشت ۱ ماه در هر ۳ محیط بیش از ۸۰ درصد می‌باشد.

نتیجه‌گیری: فرمولاسیون نانوذرات حاوی دی‌هیدروکسی استون با کیفیت خوب و پایداری قابل توجه

تهیه گردید که این فرمولاسیون می‌تواند به‌عنوان یک فرآورده برنزه‌کننده مورد مطالعات بیشتری قرار

گیرد.

کلمات کلیدی: دی‌هیدروکسی استون، برنزه‌کننده مصنوعی، نانوذره

Abstract

Introduction: Invasive melanoma of the skin is the third most common cancer diagnosed among adolescents and young adults in USA. Exposure to the sun is the most important environmental cause of skin cancer. The rate of melanoma has increased since adolescents and young people started tanning. To achieve the tanned look without sun exposure various sunless tanning formulations have become available. Most of these contain dihydroxyacetone (DHA). Cosmetics industry is one of the strongest stimulating applications of nanotechnology. Nanoparticles (NPs) are an open door for new products with improvements in formulation and functional properties. In this study, polymeric nanostructures containing dihydroxyacetone were fabricated to investigate the possibility of use in artificial tanners. Its physicochemical properties also were investigated.

Methods: After weighing the appropriate amounts of polylactic acid and polyethylene glycol and preparing solutions of polylactic acid and polyethylene glycol, and then combining the two solutions and performing reflux, dihydroxyacetone was added to the resulting solution, then by using the microwave, polylactic acid / polyethylenethylene polymeric nanoparticles was prepared. The final formulation was examined in terms of particle size distribution, appearance and stability.

Results: Electronic microscope image shows the formation of polymeric nanoparticles. The results showed that the particle size of nanoparticles is in the range of 102 to 171 nm. After examining the stability of the drug in 3 environments of room, refrigerator at (4 °C) and oven at (45 °C) after 1 months, no significant changes in the shape and size of particles were observed and it was observed that the percentage of drug remaining in the formulation after one month in all 3 environments is more than 80%.

Conclusion: The formulation of nanoparticles containing dihydroxyacetone was prepared with good quality and remarkable stability, which can be more studied as a tanning product.

Keywords: Dihydroxyacetone, Artificial Tanning, Nanoparticle.

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
خلاصه	I.....
Abstract	III.....
فهرست مطالب	IV.....
فهرست جدول‌ها	VII
فهرست شکل‌ها	VIII

فصل اول: مقدمه

۱-۱- پیشگفتار و هدف	۲
۲-۱- دی‌هیدروکسی استون	۳
۱-۲-۱- دی‌هیدروکسی استون در محصولات آرایشی	۴
۲-۲-۱- کاربرد دی‌هیدروکسی استون در پزشکی	۵
۳-۲-۱- سایر کاربردهای دی‌هیدروکسی استون	۵
۴-۲-۱- واکنش میلارد	۶
۵-۲-۱- عوامل مؤثر بر واکنش میلارد	۷
۶-۲-۱- کاربرد واکنش میلارد در لوازم آرایشی و بهداشتی	۷
۷-۲-۱- سایر کاربردهای واکنش میلارد	۸
۳-۱- نانوفناوری	۸
۱-۳-۱- نانوفناوری در پزشکی	۹

۹-۳-۱- نانوفناوری در صنعت آرایشی-بهداشتی..... ۹

۹-۳-۱- نانوذرات..... ۹

فصل دوم: مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها

۱-۲- مواد مورد استفاده..... ۱۱

۲-۲- دستگاه‌ها و تجهیزات..... ۱۱

۳-۲- روش کار..... ۱۲

۱-۳-۲- انتخاب روش آنالیز..... ۱۲

۱-۱-۳-۲- تعیین طول موج حداکثر جذب..... ۱۲

۲-۱-۳-۲- تهیه محلول‌های استاندارد دی‌هیدروکسی استون و رسم منحنی استاندارد..... ۱۲

۲-۳-۲- اعتبارسنجی روش آنالیز دی‌هیدروکسی استون..... ۱۲

۳-۳-۲- دقت..... ۱۳

۴-۳-۲- صحت..... ۱۳

۴-۲- ساخت نانوذرات حاوی دی‌هیدروکسی استون..... ۱۳

۵-۲- تعیین اندازه ذره‌ای..... ۱۴

۶-۲- بررسی شکل ذرات..... ۱۴

۷-۲- XRD..... ۱۵

۸-۲- FTIR..... ۱۵

۹-۲- پایداری..... ۱۵

۱۰-۲- محاسبات و رسم گراف‌های مربوطه..... ۱۶

فصل سوم: نتایج

- ۱-۳- طیف جذب UV دی‌هیدروکسی استون..... ۱۸
- ۲-۳- منحنی استاندارد و معتبرسازی روش ۱۸
- ۱-۲-۳- منحنی کالیبراسیون و بررسی پارامترهای خطی بودن ۱۸
- ۲-۲-۳- دقت روش سنجش ۱۹
- ۳-۲-۳- صحت روش سنجش ۲۰
- ۳-۳- توزیع اندازه ذره‌ای نانوذرات تولیدی ۲۱
- ۴-۳- نتایج تصویربرداری میکروسکوپ الکترونی ۲۱
- ۵-۳- تفرق اشعه‌ی ایکس ۲۲
- ۶-۳- نتایج FTIR ۲۲
- ۷-۳- پایداری نانوذرات حاوی دی‌هیدروکسی استون ۲۳

فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری

- ۱-۴- بحث ۲۶
- ۲-۴- نتیجه‌گیری ۲۷

منابع

- منابع ۲۹

منابع

- [1] Weir HK, Marrett LD, Cokkinides V, Barnholtz-Sloan J, Patel P, Tai E, *et al.* Melanoma in adolescents and young adults (ages 15-39 years): United States, 1999-2006. **J Am Acad Dermatol** 2011; 65:S38.
- [2] Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. **BMJ** 2012; 345.
- [3] Guy GP, Berkowitz Z, Watson M, Holman DM, Richardson LC. Indoor tanning among young non-Hispanic white females. **JAMA Int Med** 2013; 173:1920-2.
- [4] Nguyen BC, Kochevar I. Factors influencing sunless tanning with dihydroxyacetone. **Br J Dermatol** 2003; 149:332-40.
- [5] Armas LA, Fusaro RM, Sayre RM, Huerter CJ, Heaney RP. Do melanoidins induced by topical 9% dihydroxyacetone sunless tanning spray inhibit vitamin production? A pilot study. **Photochem. Photobiol** 2009; 85:1265-6.
- [6] US Food and Drug Administration. Sunless tanners & bronzers. [cited; Available from]: <http://www.fda.gov/Cosmetics/ProductsIngredients/Products/ucm134064.htm>
- [7] Shi J, Votruba AR, Farokhzad OC, Langer R. Nanotechnology in drug delivery and tissue engineering: from discovery to applications. **Nano Lett** 2010; 10:3223-30.
- [8] Chaudhri N, Soni GC, Prajapati S. Nanotechnology: an advance tool for nano-cosmetics preparation. **Int J Pharma Res Rev** 2015; 4:28-40.
- [9] Levy SB. Dihydroxyacetone-containing sunless or self-tanning lotions. **J Am Acad Dermatol** 1992; 27:989-93.
- [10] Muizzuddin N, Marenus KD, Maes DH. Tonality of suntan vs sunless tanning with dihydroxyacetone. **Skin Res Technol** 2000; 6:199-204.
- [11] Faurschou A, Janjua NR, Wulf HC. Sun protection effect of dihydroxyacetone. **Arch Dermatol** 2004; 140:886-7.
- [12] Zhang J, Ren W, Wang P, Bangqin Y. Use of dihydroxyacetone in preparation of anti-cancer medicaments. **Google Patents** 2019.
- [13] Fesq H, Brockow K, Strom K, Mempel M, Ring J, Abeck D. **Dermatology** 2001; 203:241-3.
- [14] Rajatanavin N, Suwanachote S, Kulkollakarn S. Dihydroxyacetone: a safe camouflaging option in vitiligo. **Int J Dermatol** 2008;47:402-6.
- [15] Petersen AB, Wulf HC, Gniadecki R, Gajkowska B. Dihydroxyacetone, the active browning ingredient in sunless tanning lotions, induces DNA damage, cell-cycle block and apoptosis in cultured HaCaT keratinocytes. **Mutat Res** 2004; 560:173-86.

- [16] O'Brien J, Morrissey P, Ames J. Nutritional and toxicological aspects of the Maillard browning reaction in foods. **Crit Rev Food Sci Nutr** 1989; 28:211-48.
- [17] Ledl F, Schleicher E. New aspects of the Maillard reaction in foods and in the human body. **Angew Chem Int Ed Engl** 1990; 29:565-94.
- [18] Kaanane A, Labuza TP. The Maillard reaction in foods. **Prog Clin Biol Res** 1989; 304:301.
- [19] Rizzi GP. **The Maillard reaction in foods. Maillard reactions in chemistry, food and health**. USA: Elsevier, 2005:11-9.
- [20] Saltmarch M, Labuza TP. Nonenzymatic browning via the Maillard reaction in foods. **Diabetes** 1982; 31:29-36.
- [21] Namiki M. **Chemistry of Maillard reactions: recent studies on the browning reaction mechanism and the development of antioxidants and mutagens. Advances in food research**. NewYork: Elsevier, 1988:115-84.
- [22] Martins SI, Jongen WM, Van Boekel MA. A review of Maillard reaction in food and implications to kinetic modelling. **Trends Food Sci Technol** 2000; 11:364-73.
- [23] Crotty BA, Ziegler PD. Self-tanner cosmetic compositions. **Google Patents** 1994.
- [24] Augustin MA, Sanguansri L, Bode O. Maillard reaction products as encapsulants for fish oil powders. **J Food Sci** 2006; 71:E25-E32.
- [25] McNeil SE. Nanotechnology for the biologist. **J Leukoc Biol** 2005; 78: 589-94.
- [26] Das M, Mohanty C, Sahoo SK. Ligand-based targeted therapy for cancer tissue. **Expert Opin Drug Deliv** 2009; 6:285-304.
- [27] Santos AC, Morais F, Simões A, Pereira I, Sequeira JA, Pereira-Silva M, *et al*. Nanotechnology for the development of new cosmetic formulations. **Expert Opin Drug Deliv** 2019; 16:313-30.
- [28] Banfield JF, Zhang H. Nanoparticles in the environment. **Rev Mineral Geochem** 2001; 44:1-58.
- [29] Murthy SK. Nanoparticles in modern medicine: state of the art and future challenges. **Int J Nanomedicine** 2007; 2:129.
- [30] Brunet Ln, Lyon DY, Hotze EM, Alvarez PJ, Wiesner MR. Comparative photoactivity and antibacterial properties of C60 fullerenes and titanium dioxide nanoparticles. **Environ Sci Technol** 2009; 43:4355-60.
- [31] Tiwari JN, Tiwari RN, Kim KS. Zero-dimensional, one-dimensional, two-dimensional and three-dimensional nanostructured materials for advanced electrochemical energy devices. **Prog Mater Sci** 2012; 57:724-803.

- [32] Shende P, Patel D, Takke A. **Nanomaterial-based cosmeceuticals. Handbook of functionalized nanomaterials for industrial applications.** USA: Elsevier, 2020:775-91.
- [33] Hitzel S, Driller H-J. Cosmetic formulation comprising dihydroxyacetone. **Google Patents** 2007.
- [34] Nohynek GJ, Dufour EK. Nano-sized cosmetic formulations or solid nanoparticles in sunscreens: a risk to human health? **Arch Toxicol** 2012; 86:1063-75.



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی

پایان نامه خانم آیدا سینایی دانشجوی داروسازی ورودی ۹۳ به شماره ۱۲۵۹

تحت عنوان:

فرمولاسیون، شناسایی و بررسی خواص فیزیکوشیمیایی نانوذرات دی هیدروکسی استون بمشهور استقاده در برنزه کنندهای مصنوعی

استاد (اساتید) راهنما:

دکتر پیام خزائلی

دکتر مهدی رنجبر

استاد (اساتید) مشاور:

هیئت محترم داوران:

۱- دکتر غلامرضا دهقان

۲- دکتر مهدی رضایی فر

۳- دکتر سمیه کرمی مهاجری

در تاریخ ۹۹/۱۱/۲۶ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۹.۱۸
(با حروف) نوزده و یکم به تصویب رسید.

دکتر میترا مهربانی
معاون پژوهشی دانشکده

محمد رضا نخعی
کارشناس اداره پایان نامه
۹۹/۱۱/۲۶

دکتر باقر امیرحیدری
رئیس دانشکده

